

На правах рукописи

МАРТЫКАНОВА ДИЛЯРА САФОВНА

**ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБНЫХ СООБЩЕСТВ В ЖЕЛУДОЧНО-
КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ ДЕТЕЙ ПРИ ДИСБАКТЕРИОЗАХ КИШЕЧНИКА И
ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРОБИОТИКАМИ И НИТРОФУРАНАМИ**

03.00.07. — микробиология

14.00.25. — фармакология,
клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени
кандидата биологических наук

Казань – 2006

Работа выполнена на кафедрах микробиологии Казанского государственного университета и Казанской государственной медицинской академии

Научные руководители: кандидат биологических наук, доцент
Вершинина Валентина Ивановна;
доктор медицинских наук, профессор
Поздеев Оскар Кимович

Официальные оппоненты: доктор биологических наук, с.н.с.
Коксин Владимир Петрович;
доктор медицинских наук, профессор
Сёмина Ирина Ивановна

Ведущая организация: НИИ эпидемиологии и микробиологии
им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, г.Москва

Защита диссертации состоится _____ 2006 г. в _____ часов на заседании
Диссертационного совета Д 212.081.08 при Казанском государственном
университете, 420008, г.Казань, ул.Кремлёвская, 18

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Казанского государственного
университета

Автореферат разослан _____ 2006г.

Учёный секретарь
Диссертационного совета,
кандидат биологических наук

А.Н. Аскарова

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Проблемы микробной экологии человека в норме и при различных патологических состояниях занимают важное место в решении многих задач биологии и медицины (Isolauri, 2001; Захаренко, 2001; Бондаренко с соавт., 2003; Воробьёв с соавт., 2004). Особое значение нарушения микробиоценозов имеют для новорожденных и детей раннего возраста (Николаева, 2000; Бондаренко, 2005; Урсова, 2005). Среди них наиболее распространены дисбактериозы кишечника (ДК), способные приводить к тяжёлым дисфункциям кишечника, а также бактериемиям и сепсису (Красноголовец, 1989; Коршунов, 1989; Николаева, 2000).

Для коррекции подобных состояний обычно применяют бактериальные препараты (про- и эубиотики), а в ряде случаев и антибактериальные препараты (Барановский, Кондрашина, 2000; Бондаренко с соавт., 2003; Лобзин с соавт., 2003). Следует отметить, что в настоящее время отсутствует единый подход к коррекции ДК, остаётся спорной целесообразность применения бактериальных препаратов (Vaughan, Mollet, 1999; Циммерман, 2000; Lebenthal E., Lebenthal Y., 2003), т.к. известны примеры неудачи в коррекции дисбиотических состояний с их применением (Воробьёв с соавт., 1997; Щербаков с соавт., 1998; Захаренко, 2001; Бухарин с соавт., 2003; Семёнова, 2003). В доступной литературе отсутствуют данные рандомизированных исследований, позволяющих достоверно оценить эффективность различных препаратов и схем их применения у детей (Young, Huffman, 2003; Самсыгина, 2003; Meier, Steuerwald, 2005; Szajewska, Mrukowicz, 2005).

Мало изучена проблема неслучайных ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) и их элиминации у детей разных возрастных групп с ДК. Недостаточно сведений о сравнительной эффективности препаратов в отношении отдельных УПМ и их ассоциаций, а также отдельных представителей облигатной микрофлоры (ОМФ). Невелик объём информации о появлении УПМ в диагностически значимых количествах как побочного эффекта коррекции ДК у детей. Выяснение поставленных вопросов, на наш взгляд, позволит разработать эффективные схемы коррекции ДК у детей раннего возраста.

Цель исследования. Определить сравнительную эффективность пробиотиков и нитрофуранов в коррекции дисбактериозов кишечника у детей раннего возраста.

Задачи исследования:

1. Изучить характер изменений в составе кишечных микробиоценозов при ДК у детей разных возрастных групп.
2. Определить эффективность корригирующего действия пробиотиков – самоэлиминирующихся антагонистов и нитрофуранов на кишечные микробиоценозы при ДК у детей разных возрастных групп.
3. Определить эффективность корригирующего влияния препаратов, содержащих облигатную микрофлору, на микробиоценоз кишечника у детей разных возрастных групп с ДК.

Научная новизна. Впервые определена неслучайная склонность к совместному существованию УПМ в одном микробиоценозе кишечника у детей с ДК.

Выявлены конкретные ассоциации УПМ у детей первого года жизни и в возрасте от 1 до 3 лет. Наиболее часто у детей раннего возраста обнаруживали ассоциацию гемолитической *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*.

Впервые проведена сравнительная оценка влияния пробиотиков – самоэлиминирующихся антагонистов («Бактисубтил» и «Энтерол») и нитрофуранов («Фуразолидон» и «Эрсефурил») на ассоциации микроорганизмов при ДК. Показано, что нитрофураны достоверно чаще, чем пробиотики нарушали ассоциацию *S.aureus* и бактерий рода *Proteus* с полной элиминацией одного из ассоциантов у детей первого года жизни.

Впервые выявлено, что пробиотик «Энтерол» более активно, по сравнению с «Бактисубтилом», снижает содержание *S.aureus* в кишечнике детей первого года жизни при коррекции ДК.

Впервые установлено, что препарат «Фуразолидон» более эффективен в элиминации бактерий рода *Klebsiella*, по сравнению с препаратом «Эрсефурил», у детей первого года жизни.

Впервые показано, что при коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у детей наряду с вытеснением УПМ, обуславливающих ДК, проявлялся достоверный эффект появления других УПМ в диагностически значимых разведениях.

Практическая значимость работы. Результаты проведённых исследований позволяют оптимизировать схемы коррекции кишечника у детей с дисбактериозами.

Исследования микробных сообществ при ДК выявили высокую частоту встречаемости УПМ и их ассоциаций у детей раннего возраста, что обосновывает применение пробиотиков – самоэлиминирующихся антагонистов и нитрофуранов.

Результаты сравнительной оценки эффективности пробиотиков – самоэлиминирующихся антагонистов и нитрофуранов в элиминации ассоциаций УПМ обосновывают предпочтительное применение нитрофуранов при коррекции ассоциативных ДК у детей раннего возраста.

Высокая частота дефицита бифидобактерий и молочно-кислых стрептококков при ДК у детей раннего возраста обосновывает применение препаратов, содержащих ОМФ.

Сравнительная оценка эффективности различных препаратов, содержащих ОМФ, показала, что в коррекции ДК у детей раннего возраста предпочтительно применять синбиотики и поликомпонентные пробиотики, содержащие бифидо- и лактобактерии.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на 7-й научно-практической конференции молодых ученых КГМУ (Казань, 2002); Юбилейной научно-практической конференции «Микроэкология матери и ребенка, принципы диагностики и лечения», посвященной 70-летию кафедры детских инфекционных болезней КГМУ (Казань, 2002); 10-й, 12-й, 13-й научно-практических конференциях Поволжского региона «Окружающая среда и здоровье населения» (Казань, 2002, 2004, 2005); научно-практической конференции «Постгеномная эра в биологии и проблемы биотехнологии» (Казань, 2004); научно-практической конференции молодых учёных КГМА, посвящённой 85-летию основания КГМА (Казань, 2005).

Положения, выносимые на защиту:

- Нарушения в микробиоценозе кишечника у детей раннего возраста в большинстве случаев обусловлены одновременным снижением количества ОМФ и наличием УПМ и их ассоциаций. Наиболее часто в неслучайных ассоциациях с другими УПМ обнаруживаются *S.aureus*, гемолитическая *E.coli*, бактерии родов *Klebsiella* и *Proteus*.

- Пробиотики – самоэлиминирующиеся антагонисты («Бактисубтил» и «Энтерол») эффективно вытесняют УПМ из микробиоценоза кишечника при ДК, однако «Энтерол» активнее элиминирует *S.aureus*.
- Нитрофураны («Фуразолидон» и «Эрсефурил»), обладающие сходным спектром действия, имеют некоторые особенности. «Фуразолидон» достоверно лучше, чем «Эрсефурил» снижает содержание бактерий рода *Klebsiella* в микробиоценозе кишечника у детей раннего возраста.
- Нитрофураны обладают более широким спектром антагонистической активности в отношении УПМ и их ассоциаций, чем пробиотики. Однако нитрофураны достоверно способствуют появлению УПМ, ранее не выявлявшихся в составе микрофлоры кишечника.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 работ.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов, выводов и списка литературы, приложения. Работа изложена на 188 страницах машинописного текста, содержит 18 таблиц и 31 рисунок.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовали состояние микрофлоры кишечника 482 детей с дисбактериозами в возрасте от 1 месяца до 3 лет, получавших лечение в Центре микрoэкологии ребёнка при Городской инфекционной клинической больнице г. Казани. Для исследования в сравниваемые группы методом случайной выборки отбирали детей с близким исходным содержанием и частотой встречаемости микроорганизмов в кишечнике (одинаковой степенью ДК), а так же исходными клиническими показателями. Степень ДК определяли по классификации И.Н. Блохиной (Блохина, 1981), а стадию ДК – по клинической классификации А.Ф. Билибина (Савицкая с соавт., 2002). Было сформировано 2 группы: первую составили дети первого года жизни (228 детей), вторую — в возрасте от 1 до 3 лет (254 пациента). По используемым схемам коррекции ДК пациенты были также разделены на 2 группы (табл.). I группу составили 303 ребёнка, у которых селективную деконтаминацию УПМ проводили нитрофуранами и пробиотиками - самоэлиминирующимися антагонистами. Дети II группы (179 человек) получали препараты, содержащие ОМФ.

Таблица

Возрастной состав пациентов и препараты, использованные для коррекции ДК у детей

№ группы	Препараты для коррекции ДК		Возрастные группы детей		Всего детей
			0 – 1 год	1 – 3 года	
I	нитрофураны	Фуразолидон	53	46	99
		Эрсефурил	49	24	73
	пробиотики	Бактисубтил	44	42	86
		Энтерол	29	16	45
II	пробиотики	Бифидумбактерин сухой	30	34	64
		Линекс	0	19	19
		Санта-Русь	0	19	19
		Бификол сухой	0	22	22
	синбиотик	Бифидобак	23	32	55

Курс лечения нитрофуранами составлял 5-7 дней, пробиотиками – 2-4 недели, в зависимости от вида препарата, синбиотиком – 4 недели. Все препараты назначали в возрастных дозировках.

В качестве критериев оценки эффективности коррекции ДК считали: уменьшение степени ДК и снижение стадии ДК.

Эффективность препаратов определяли сравнением результатов бактериологических исследований фекалий (изменение количественного содержания различных микроорганизмов, частоты встречаемости микроорганизмов в диагностически значимых разведениях и частоты встречаемости ассоциаций УПМ) и клинических проявлений ДК до лечения и через 2-3 месяца после полного курса коррекции микрофлоры кишечника.

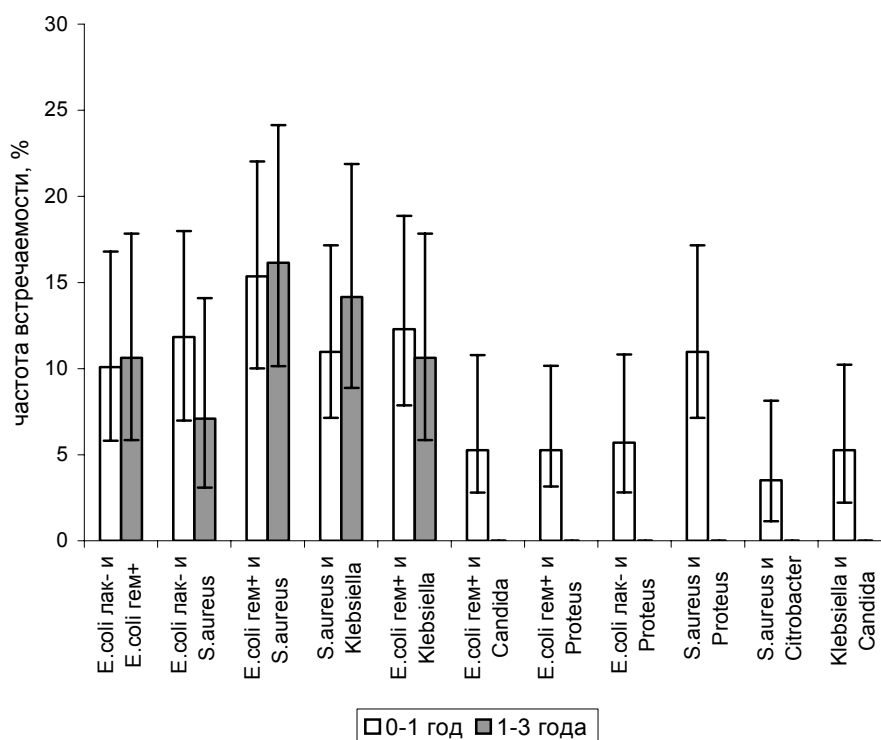
Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения «Statgraphics plus for Windows», программы Microsoft Excel 2000 и программы «Statistics with Confidence» (Altman et al., 2000). Определяли показатель постоянства вида и показатель склонности к совместному обитанию микроорганизмов по Дажо (1975).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности микрoэкологических нарушений при дисбактериозе кишечника у детей разных возрастных групп

У 228 детей первого года жизни ДК были обусловлены: снижением ОМФ – в 4,82% (95% доверительный интервал 2-9%), увеличением УПМ – в 16,67% (12-23%), одновременным снижением ОМФ и увеличением УПМ – в 78,51% (71-84%) случаев. У 83,33% (77-88%) пациентов выявлены нарушения в составе ОМФ. В 55,26% (47-63%) случаев был снижен популяционный уровень нескольких видов облигатных бактерий. Отмечали наибольший дефицит бифидобактерий, которые встречали лишь у 41,23% (34-49%) детей, молочно-кислых стрептококков – у 50,88% (43-59%) пациентов и лактозопозитивной *E.coli* – у 75,44% (68-82%) детей. У детей данной возрастной группы наблюдали превышение нормального содержания *E.coli* с гемолитической активностью в 22,81% (16-30%) случаев. Изменения факультативной микрофлоры характеризовались превышением нормального содержания условно-патогенных энтеробактерий (УПЭ) в 64,47% (57-72%), из них видов *Klebsiella* – в 36,4% случаев, *Proteus* – в 29,82% случаев. Также отмечено наличие *S.aureus* – в 49,12% (42-57%), грибов рода *Candida* – в 15,35% (10-22%) случаев. Всего в диагностически значимых разведениях обнаружили представителей 7 родов УПЭ, из них наиболее часто встречали бактерии родов *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*.

ДК, обусловленные ассоциациями двух УПМ, у детей первого года жизни встречались в 89,03% (83-93%) случаев. Ассоциации, состоящие из двух родов УПМ, в этой возрастной группе обнаруживали достоверно чаще, чем ассоциации, состоящие из трёх родов ($p < 0,001$). Доля неслучайных ассоциаций из двух родов УПМ составила у детей первого года жизни 8,33% (5-14%). Наиболее часто обнаруживали ассоциации: гемолитическая *E.coli* и *S.aureus* – в 15,35% (10-22%) случаев, гемолитическая *E.coli* и *Klebsiella* – в 12,28% (8-19%) случаев, лактозонегативная *E.coli* и *S.aureus* – в 11,84% (7-18%) случаев. Следует отметить, что наиболее часто в ассоциациях с другими УПМ встречали гемолитическую *E.coli*, бактерии родов *Klebsiella* и *Proteus* (рис. 1).



Условные обозначения:

лак- — лактозонегативная *E. coli*

гем+ — гемолитическая *E. coli*

Рис 1. Частота встречаемости ассоциаций УПМ в диагностически значимых разведениях у детей разных возрастных групп при ДК.

Склонность к совместному обитанию разных УПМ может быть связана с синергическими взаимоотношениями этих микроорганизмов, поскольку доказано существование разнообразных (синергических и конкурентных) взаимосвязей между представителями кишечной микрофлоры (Бондаренко с соавт., 1998; Несвижский с соавт., 1997; Шендеров, 1998).

У 254 детей в возрасте от 1 до 3 лет ДК были обусловлены: снижением ОМФ в 5,52% (5-9%) случаев, увеличением УПМ – в 21,26% (16-28%) случаев, одновременным снижением ОМФ и увеличением УПМ – в 73,22% (67-79%) случаев. У 78,74% (73-84%) пациентов в возрасте от 1 до 3 лет выявлены нарушения в составе облигатной микрофлоры. В 39,37% (33-47%) случаев был снижен популяционный уровень нескольких видов облигатных бактерий, что достоверно реже, чем у детей первого года жизни ($p < 0,001$). Из всех исследуемых микроорганизмов ОМФ отмечали наибольший дефицит бифидобактерий и молочно-кислых стрептококков. Бифидобактерии у детей от 1 до 3 лет

встречались в 43,7% (37-51%), а молочно-кислые стрептококки – в 55,51% (48-62%) случаев.

У детей данной возрастной группы наблюдали превышение нормального содержания *E.coli* с гемолитической активностью в 15,75% (10-24%) случаев. Изменения в факультативной микрофлоре характеризовались увеличением содержания УПЭ, в среднем, на 70,1% (61-78%), из них *Klebsiella* — в 32,68% случаев, *Enterobacter* — в 25,2% случаев. Также отмечено наличие *S.aureus* – в 41,73% (33-51%), грибов рода *Candida* – в 14,57% (9-23%) случаев. Всего в диагностически значимых разведениях обнаружили представителей 7 родов УПЭ, из них наиболее часто так же, как и в первой возрастной группе, встречались бактерии родов *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*.

При сравнительной оценке микробиоценозов кишечника у детей разных возрастных групп следует отметить, что количественное содержание бактерий рода *Citrobacter* в кишечнике детей первой возрастной группы достоверно превышало содержание этих бактерий в кишечнике детей второй возрастной группы ($p<0,05$). Увеличение частоты встречаемости бактерий рода *Proteus* у детей первого года жизни отмечали достоверно чаще на 15,75% (8,58-22,74%), чем у детей в возрасте от 1 до 3 лет ($p<0,001$). При сравнении количественного содержания и частоты встречаемости других исследуемых микроорганизмов при ДК у детей обеих групп мы не обнаружили достоверных различий.

У детей первого года жизни ассоциации, состоящие из двух родов УПМ, выделялись чаще ($p<0,001$) на 32,74% (25,13-39,78%) случая, чем у детей в возрасте от 1 до 3 лет (89,03% (83-93%) и 56,3% (47-65%), соответственно). При этом доля неслучайных ассоциаций из двух родов УПМ у детей в возрасте от 1 до 3 лет составила 4,7% (4-8%). При сравнении частоты встречаемости неслучайных ассоциаций в обеих возрастных группах достоверной разницы не обнаружено. У детей в возрасте от 1 до 3 лет так же наиболее часто обнаруживали ассоциации: гемолитическая *E.coli* и *S.aureus* – в 16,14% (10-24%) случаев, *Klebsiella* и *S.aureus* – в 14,17% (9-22%) случаев. Наиболее часто в ассоциациях с другими УПМ встречали гемолитическую *E.coli*, *S.aureus*, а так же бактерии рода *Klebsiella*. Ассоциации, состоящие из трёх родов УПМ, в этой возрастной группе обнаруживали достоверно реже, чем ассоциации, состоящие из двух родов УПМ ($p<0,001$).

На основании изменений в микробиоценозе кишечника определяли степень ДК. В обеих возрастных группах чаще диагностирована II степень ДК (у детей

первого года жизни – в 78,08% (73-82%) случаев, а у детей второй возрастной группы – в 84,25% (78-88%) случаев. III степень ДК у детей первого года жизни отмечали в 17,98% (15-23)% случаев, что достоверно чаще, чем у детей в возрасте от 1 до 3 лет – 7,48% (4-14%) случаев ($p<0,01$). У детей в обеих возрастных группах чаще диагностировали субкомпенсированную стадию ДК: у детей первого года жизни – в 86,4% (82-89%) случаев, что достоверно чаще, чем у детей в возрасте от 1 до 3 лет – 68,11% (61-75%) случаев ($p<0,001$).

Таким образом, у детей первого года жизни выявлены наиболее выраженные нарушения микробиоценоза кишечника по сравнению с детьми в возрасте от 1 до 3 лет, что объясняется лабильностью микроэкологической системы кишечного тракта, а так же ферментативной, иммунной и моторной незрелостью кишечника (Гончарова с соавт, 1989; Самсыгина, 2003).

Коррекция дисбактериоза кишечника у детей пробиотиками – самоэлиминирующимися антагонистами и нитрофуранами

После выявления ДК у детей, в зависимости от состава микрофлоры, проводили коррекцию микробиоценозов кишечника соответствующими препаратами детям обеих возрастных групп (табл.). В случаях ДК, обусловленных УПМ, детям назначали селективную деконтаминацию пробиотиками-самоэлиминирующимися антагонистами и нитрофуранами. Эффективность оценивали по:

1) исчезновению УПМ либо снижению содержания УПМ в кишечнике, уменьшению частоты встречаемости УПМ и их ассоциаций в диагностически значимых разведениях, что характеризует уменьшение степени ДК;

2) уменьшению или исчезновению клинических проявлений, что характеризует уменьшение стадии ДК.

Все пациенты хорошо переносили пробиотики «Бактисубтил» и «Энтерол» и нитрофураны «Фуразолидон» и «Эрсефурил», отрицательных побочных эффектов не отмечали.

Эффективность пробиотиков – самоэлиминирующихся антагонистов при коррекции дисбактериозов кишечника у детей

Нами проведена коррекция ДК у детей при помощи пробиотиков «Бактисубтил» (*Bacillus cereus* IP 5832) и «Энтерол» (*Saccharomyces boulardii*). Препараты назначали курсами по 2-3 недели.

В результате проведённой коррекции ДК пробиотиками «Бактисубтил» и «Энтерол» у детей первого года жизни отмечали отсутствие достоверного влияния препаратов на количественное содержание исследуемых УПМ (слабоферментирующую *E.coli*, лактозонегативную *E.coli*, гемолитическую *E.coli*, прочие энтеробактерии: виды *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* и *Proteus*; дрожжеподобные грибы рода *Candida*, виды *Clostridium*) в кишечнике детей первого года жизни. Однако после применения «Энтерола» наблюдали достоверное снижение количественного содержания *S.aureus* (величина эффекта с вероятностью 95% составляет не менее, чем 1 lg КОЕ/г, но не более чем 2 lg КОЕ/г, т.е. в 10-100 раз) ($p<0,05$) до нормального уровня.

При сравнительной оценке эффективности препаратов было установлено, что «Энтерол» достоверно лучше до 100 раз ($p=0,05$), чем «Бактисубтил» снижал количественное содержание *S.aureus* (рис. 2).

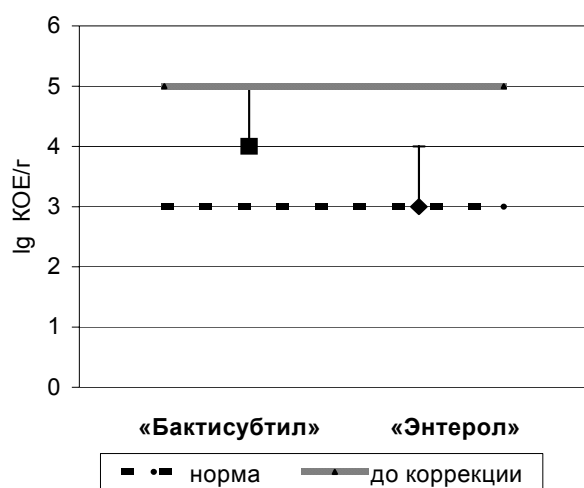


Рис. 2. Снижение количественного содержания *S.aureus* в кишечнике детей первого года жизни при коррекции ДК препаратами «Бактисубтил» и «Энтерол». Рисунок демонстрирует 95% доверительный интервал изменения показателя.

Мы считаем это очень важным показателем эффективности, так как стафилококковый дисбактериоз у детей первого года жизни характеризуется развитием клинически манифестных форм и длительной персистенцией *S.aureus*, при этом у детей обнаруживаются штаммы *S.aureus*, обладающие основными факторами патогенности: ДНК-азой, РНК-азой, энтеротоксинами, IgA-протеазами, антилизосимной активностью (Николаева, 2000).

Применение для коррекции ДК «Бактисубтила» в 100% случаев приводило к достоверному снижению частоты встречаемости слабоферментирующей и лактозонегативной *E.coli* у детей первого года жизни ($p<0,05$). При этом не наблюдали достоверного влияния пробиотика на частоту встречаемости других УПМ. После проведённой коррекции наблюдали достоверное снижение частоты

встречаемости ассоциации лактозонегативной *E. coli* и *S.aureus* в 100% случаев ($p<0,05$). В отношении других исследуемых ассоциаций УПМ не наблюдали достоверного влияния этого препарата.

Пробиотик «Энтерол» достоверно снижал частоту встречаемости *S.aureus* в 2,5 раза ($p<0,05$). Не наблюдали достоверного влияния на частоту встречаемости других УПМ, а также ассоциаций УПМ у детей первого года жизни.

При оценке перехода ДК в меньшую степень мы не выявили достоверной положительной динамики у детей первого года жизни, получавших «Бактисубтил» и «Энтерол».

У детей в возрасте от 1 до 3 лет после коррекции ДК «Бактисубтилом» отмечали достоверное снижение количественного содержания бактерий рода *Enterobacter* в 100-1000 раз ($p<0,05$) до нормального уровня. «Бактисубтил» и «Энтерол» не оказывали достоверного влияния на количественное содержание остальных исследуемых УПМ в кишечнике детей в возрасте от 1 до 3 лет. По влиянию на количественное содержание исследуемых УПМ эти препараты не имели статистически достоверных различий.

Пробиотики «Бактисубтил» и «Энтерол» достоверно снижали частоту встречаемости бактерий рода *Enterobacter* в 7,5 раз ($p<0,005$) и в 100% случаев ($p=0,05$), соответственно, а также гемолитической *E.coli* в 6 раз ($p<0,05$) и в 7 раз ($p<0,05$), соответственно. При применении «Бактисубтила» не обнаружили достоверного влияния на частоту встречаемости других УПМ и ассоциаций УПМ у детей в возрасте от 1 до 3 лет. При применении «Энтерола» не выявили достоверного влияния на частоту встречаемости других УПМ, однако наблюдали достоверное снижение частоты встречаемости ассоциации гемолитической *E.coli* и *Klebsiella* в 100% случаев ($p<0,05$). В отношении других исследуемых ассоциаций УПМ не наблюдали достоверного влияния этого препарата.

При оценке перехода ДК в меньшую степень наблюдали достоверную положительную динамику ($p<0,05$) у детей в возрасте от 1 до 3 лет, получавших и «Бактисубтил», и «Энтерол». Следует отметить, что у пациентов обеих возрастных групп, получавших эти препараты, не наблюдали достоверного улучшения клинических проявлений. При сопоставлении изменения степеней ДК и при сопоставлении изменения стадий ДК под действием двух препаратов достоверной разницы не зарегистрировано у детей в обеих возрастных группах.

Наши результаты указывают на то, что для элиминации различных УПЭ целесообразно назначать «Бактисубтил» или «Энтерол». При ДК, обусловленных

S.aureus, детям предпочтительнее назначать «Энтерол», обеспечивающий достоверную элиминацию *S.aureus*.

Эффективность нитрофуранов при коррекции дисбактериозов кишечника у детей

У детей первого года жизни после проведённой коррекции ДК препаратами «Фуразолидон» и «Эрсефурил» отмечали, что эти препараты достоверно снижали количественное содержание бактерий рода *Klebsiella* в 100-10000 раз ($p=0,05$) и в 10-100 раз ($p<0,05$), соответственно. Отмечали так же снижение *S.aureus* в 10-100 раз ($p<0,05$) до нормального уровня. После проведённой коррекции микробиоценоза кишечника «Фуразолидоном» отмечали достоверное снижение содержания бактерий рода *Enterobacter* в 10-1000 раз ($p<0,05$) до нормального уровня и гемолитической *E.coli* в 10-100 раз ($p<0,05$) до нормального уровня. Следует отметить, что этот препарат не оказывал достоверного влияния на содержание остальных исследуемых УПМ в кишечнике детей первого года жизни. После проведённой коррекции «Эрсефурилом» отмечали достоверное снижение содержания бактерий рода *Proteus* в 10-10000 раз ($p<0,05$) до нормального уровня. При применении «Эрсефурила» не наблюдали достоверного влияния на содержание остальных исследуемых УПМ в кишечнике детей.

При сравнительной оценке эффективности выявили, что «Фуразолидон» достоверно лучше до 1000 раз ($p<0,05$), чем «Эрсефурил» снижал содержание бактерий рода *Klebsiella* (рис.3).

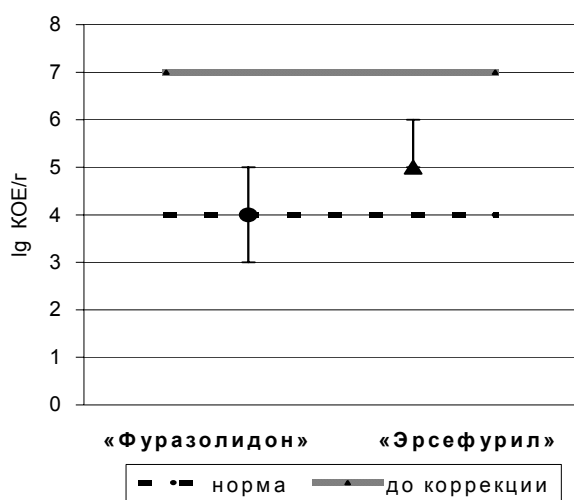


Рис. 3. Снижение количественного содержания бактерий рода *Klebsiella* в кишечнике детей первого года жизни при коррекции ДК препаратами «Фуразолидон» и «Эрсефурил». Рисунок демонстрирует 95% доверительный интервал изменения показателя.

Мы расцениваем это как важный показатель эффективности препарата, так как клебсиеллы чаще всего являются этиологическим фактором ДК у детей

раннего возраста (Красноголовец, Киселева, 1996; Закиров, Сорокин, 2002). Кроме того, присутствие бактерий рода *Klebsiella* способно отягощать течение и исход основного заболевания, преимущественно у детей раннего возраста (Белокрысенко, 1990; Березина с соавт., 1993).

Как негативный момент в применении «Эрсефурила» следует отметить, что у детей первого года жизни достоверно увеличивалось количественное содержание бактерий рода *Enterobacter* в 100-1000 раз ($p<0,05$) при вытеснении других УПМ. Обнаружение новых УПМ, которых до начала лечения не выявляли в диагностически значимых разведениях, по-видимому, связано с освобождением рецепторных сайтов при вытеснении прочих УПМ в результате изменения условий среды под влиянием препарата. При воспалительных процессах отмечено накопление вариантов бактерий, наиболее адаптированных к среде обитания, с выраженными персистентными потенциями (Лобзин с соавт., 2003).

Проведённые нами исследования показали, что и «Фуразолидон», и «Эрсефурил» достоверно, но в разной степени, снижали частоту встречаемости гемолитической *E.coli* – в 6 раз ($p<0,001$) и в 3 раза ($p<0,01$), соответственно, бактерий рода *Klebsiella* – в 5 раз ($p<0,005$) и в 2 раза ($p<0,05$), соответственно, *S.aureus* – в 2,8 раз ($p<0,005$) и в 2,2 раза ($p<0,005$), соответственно. Оба препарата снижали частоту встречаемости грибов рода *Candida* в 100% случаев ($p<0,05$).

Кроме того, «Фуразолидон» достоверно снижал частоту встречаемости лактозонегативной *E.coli* в 100% случаев ($p<0,05$), бактерий рода *Enterobacter* в 5,5 раза ($p<0,05$). Этот препарат не оказывал достоверного эффекта на частоту встречаемости других исследуемых УПМ. После проведённой коррекции ДК препаратом «Фуразолидон» наблюдали достоверное снижение частоты встречаемости в 100% случаев ($p<0,05$) таких ассоциаций: лактозонегативная *E.coli* и гемолитическая *E.coli*, лактозонегативная *E.coli* и *S.aureus*, гемолитическая *E.coli* и *S.aureus*, гемолитическая *E.coli* и бактерии рода *Klebsiella*. В отношении других исследуемых ассоциаций УПМ не наблюдали достоверного влияния этого препарата.

Однако только после проведённой коррекции ДК препаратом «Эрсефурил» отмечали достоверное снижение частоты встречаемости у детей первого года жизни бактерий рода *Proteus* — в 2,8 раз ($p<0,05$). Препарат не оказывал достоверного эффекта на частоту встречаемости других исследуемых УПМ, однако наблюдали достоверное снижение частоты встречаемости в 100% случаев ($p<0,05$) таких ассоциаций: гемолитическая *E.coli* и бактерии рода *Klebsiella*,

S.aureus и бактерии рода *Klebsiella*, *S.aureus* и бактерии рода *Proteus*. В отношении других исследуемых ассоциаций УПМ не наблюдали достоверного влияния этого препарата.

При оценке перехода ДК в меньшую степень и стадию наблюдали достоверную положительную динамику ($p<0,05$) у детей первого года жизни, получавших и «Фуразолидон», и «Эрсефурил».

У детей в возрасте от 1 до 3 лет после проведённого лечения ДК препаратом «Фуразолидон» отмечали, что он достоверно снижал количественное содержание бактерий рода *Klebsiella* в 10-1000 раз ($p<0,05$), гемолитической *E.coli*, а так же *S.aureus* в 10-100 раз ($p<0,05$) до нормального уровня. Следует отметить, что этот препарат не оказывал достоверного влияния на содержание других исследуемых УПМ в кишечнике детей. При применении «Эрсефурила» не отмечали достоверного снижения количественного содержания всех исследуемых УПМ.

Проведённые нами исследования показали, что у детей данной возрастной группы препарат «Фуразолидон» достоверно снижал частоту встречаемости гемолитической *E.coli* в 5 раз ($p<0,05$), бактерий рода *Klebsiella* — в 2,3 раза ($p<0,05$), *S.aureus* — в 4 раза ($p<0,001$), а также бактерий рода *Enterobacter*, лактозонегативной *E.coli* и грибов рода *Candida* – в 100% случаев ($p<0,05$). Этот препарат не оказывал достоверного эффекта на частоту встречаемости остальных исследуемых УПМ в кишечнике детей данного возраста. Наблюдали достоверное снижение частоты встречаемости таких ассоциаций: гемолитическая *E.coli* и *S.aureus* – в 5 раз ($p<0,05$), а лактозонегативная *E.coli* и гемолитическая *E.coli*, гемолитическая *E.coli* и бактерии рода *Klebsiella* – в 100% случаев. В отношении других исследуемых ассоциаций УПМ не наблюдали достоверного эффекта. Препарат «Эрсефурил» достоверно снижал частоту встречаемости только грибов рода *Candida* в 100% случаев ($p<0,05$). Не выявлено достоверного влияния на частоту встречаемости других УПМ и их ассоциаций.

При оценке перехода ДК в меньшую степень и стадию наблюдали достоверную положительную динамику ($p<0,05$) у детей в возрасте от 1 до 3 лет, получавших «Фуразолидон». При сопоставлении изменения степеней ДК и при сопоставлении изменения стадий ДК под действием двух препаратов достоверной разницы не зарегистрировано у детей в обеих возрастных группах.

Таким образом, в результате проведённых исследований мы выявили высокую эффективность препарата «Фуразолидон» в отношении видов *Klebsiella* и *Enterobacter*. Тогда как препарат «Эрсефурил» существенно подавлял

жизнедеятельность бактерий рода *Proteus*. В наших исследованиях выявлена высокая антагонистическая активность «Эрсефурила» у детей первого года жизни в отношении многих УПМ и их ассоциаций, однако мы отмечали достоверное увеличение количественного содержания бактерий рода *Enterobacter*.

Сравнительная оценка эффективности пробиотиков и нитрофуранов при коррекции дисбактериозов кишечника у детей

В своих исследованиях мы провели сравнительный анализ эффективности пробиотиков – самоэлиминирующихся антагонистов («Бактисубтил», «Энтерол»), являющихся биологическими препаратами, и нитрофуранов («Фуразолидон», «Эрсефурил»), синтезированных химическим путём.

У детей первого года жизни в результате проведённой коррекции отмечали, что все исследуемые препараты достоверно снижают общее количественное содержание бактерий рода *Klebsiella* и *Enterobacter*, причём нитрофураны вытесняли бактерии рода *Klebsiella* в 100-1000 раз, *Enterobacter* – в 10-1000 раз, а пробиотики, соответственно, в 10-1000 и 10-10000 раз ($p<0,05$). Так же отмечали, что нитрофураны и пробиотики достоверно снижают в 10-100 раз количественное содержание *S.aureus*, гемолитической *E.coli* ($p<0,05$) до нормального уровня.

Следует отметить, что нитрофураны достоверно снижали ($p<0,05$) до нормального уровня содержание бактерий рода *Citrobacter* в 100-10000 раз и *Proteus* в 10-1000 раз, грибов рода *Candida* в 10-1000 раз. Нитрофураны не оказывали достоверного влияния на содержание других УПМ. Проведенные исследования показали, что у детей первого года жизни при применении нитрофуранов достоверно увеличивалось количественное содержание представителей рода *Enterobacter* в 100-1000 раз ($p<0,05$) при вытеснении других УПМ (*S.aureus*, бактерий родов *Proteus*, *Klebsiella*). В отличие от нитрофуранов пробиотики достоверно снижали содержание слабоферментирующей и лактозонегативной *E.coli* в 10-1000 раз ($p<0,05$) до нормального уровня. При применении пробиотиков не наблюдали достоверного влияния на содержание остальных УПМ.

Проведённые нами исследования показали, что и нитрофураны, и пробиотики достоверно снижали частоту встречаемости бактерий рода *Klebsiella* – в 3 раза ($p<0,005$), грибов рода *Candida* – в 100% случаев ($p<0,05$) в кишечнике детей первого года жизни.

И пробиотики, и нитрофураны достоверно, но в разной степени снижали частоту встречаемости слабоферментирующей *E.coli* – в 100% случаев ($p<0,05$) и в 5,5 раз ($p<0,05$), соответственно, лактозонегативной *E.coli* – в 100% случаев ($p<0,05$) и 5 раз ($p<0,05$), соответственно, гемолитической *E.coli* – в 2,8 раза ($p<0,01$) и в 4 раза ($p<0,001$), соответственно, *S.aureus* – в 2 раза ($p<0,005$) и в 2,6 раза ($p<0,001$), соответственно.

Лишь нитрофураны достоверно снижали частоту встречаемости бактерий рода *Citrobacter* – в 9 раз ($p<0,05$), бактерий рода *Enterobacter* – в 4 раза ($p<0,01$), *Proteus* – в 2,3 раза ($p<0,05$) в кишечнике детей первого года жизни. Обе группы препаратов не оказывали достоверного эффекта на частоту встречаемости бактерии рода *Clostridium* у детей первого года жизни.

После проведённой коррекции ДК пробиотиками наблюдали достоверное снижение частоты встречаемости таких ассоциаций: гемолитическая *E.coli* и *S.aureus* – в 5 раз ($p<0,05$), а лактозонегативная *E.coli* и гемолитическая *E.coli*, лактозонегативная *E.coli* и *S.aureus*, гемолитическая *E.coli* и бактерии рода *Klebsiella* – в 100% случаев. В отношении других исследуемых ассоциаций УПМ не наблюдали достоверного влияния пробиотиков.

Диапазон достоверного воздействия нитрофуранов на микробные ассоциации УПМ у детей первого года жизни при ДК был шире ($p<0,05$), чем у пробиотиков. Мы наблюдали достоверное снижение частоты встречаемости десяти из одиннадцати исследуемых ассоциаций ($p<0,05$), кроме ассоциации *S.aureus* и бактерии рода *Citrobacter*. В этой возрастной группе выявили достоверное снижение частоты встречаемости ассоциаций: лактозонегативная *E.coli* и гемолитическая *E.coli* – в 9 раз ($p<0,05$), гемолитическая *E.coli* и *S.aureus* – в 5,7 раз ($p<0,005$), *S.aureus* и бактерии рода *Proteus* – в 5,5 раз ($p<0,05$), остальные – в 100% случаев. При оценке изменений частоты встречаемости ассоциаций УПМ под влиянием различных препаратов выявили, что нитрофураны достоверно чаще, чем пробиотики нарушали ассоциацию *S.aureus* и бактерии рода *Proteus* с полной элиминацией одного из ассоциантов ($p<0,05$).

У детей в возрасте от 1 до 3 лет в результате проведённой коррекции ДК и пробиотиками, и нитрофуранами отмечали достоверное снижение количественного содержания бактерий рода *Klebsiella* в 10-1000 раз, *Enterobacter* в 100-1000 раз ($p<0,05$) до нормального уровня. Нитрофураны достоверно снижали до нормального уровня содержание бактерий рода *Citrobacter*, *Proteus* – в 10-10000 раз ($p<0,05$), гемолитической *E.coli*, *S.aureus* – в 10-100 раз ($p<0,05$).

Следует отметить, что пробиотики и нитрофураны не оказывали достоверного влияния на содержание других УПМ в кишечнике детей в возрасте от 1 до 3 лет. Нитрофураны и пробиотики по влиянию на количественное содержание исследуемых УПМ не имели статистически достоверных различий у детей обеих возрастных групп.

И пробиотики, и нитрофураны достоверно, но в разной степени, снижали частоту встречаемости у детей бактерий рода *Enterobacter* – в 16 раз ($p<0,001$) и в 100% случаев ($p<0,005$), соответственно, *Citrobacter* – в 100% случаев ($p<0,05$) и в 9 раз ($p<0,05$), соответственно, *Klebsiella* – в 3 раза ($p<0,05$) и в 2,7 раза ($p<0,01$), соответственно, гемолитической *E.coli* – в 4,4 раза ($p<0,001$) и в 4 раза ($p<0,001$), соответственно, *S.aureus* – в 2,4 раза ($p<0,05$) и в 4 раза ($p<0,001$), соответственно. Пробиотики снижали частоту встречаемости слабоферментирующей *E.coli* – в 100% случаев ($p<0,05$). Пробиотики не оказывали достоверного эффекта на частоту встречаемости остальных УПМ. Нитрофураны достоверно снижали частоту встречаемости лактозонегативной *E.coli* и грибов рода *Candida* – в 100% случаев ($p<0,05$). Нитрофураны не оказывали достоверного эффекта только на частоту встречаемости бактерии рода *Clostridium* и слабоферментирующей *E.coli*.

Под действием пробиотиков наблюдали достоверное снижение частоты встречаемости ассоциаций: *S.aureus* и бактерии рода *Klebsiella* – в 8 раз ($p<0,05$), а лактозонегативная *E.coli* и гемолитическая *E.coli*, гемолитическая *E.coli* и бактерии рода *Klebsiella* – в 100% случаев. В отношении других исследуемых ассоциаций УПМ не наблюдали достоверного влияния пробиотиков.

Под действием нитрофуранов достоверно снижалась частоты встречаемости таких ассоциаций: гемолитическая *E.coli* и *S. aureus* – в 6 раз, *S. aureus* и бактерии рода *Klebsiella* – в 4,5 раза ($p<0,05$), а лактозонегативная *E.coli* и гемолитическая *E.coli*, гемолитическая *E.coli* и бактерии рода *Klebsiella* — в 100% случаев.

При оценке перехода ДК в меньшую степень наблюдали достоверную положительную динамику у детей обеих возрастных групп, получавших и нитрофураны, и пробиотики, ($p<0,05$). При сопоставлении изменения степеней ДК двух групп препаратов достоверной разницы не зарегистрировано у детей в обеих возрастных группах.

У пациентов обеих возрастных групп, получавших нитрофураны, наблюдали достоверную положительную динамику клинических проявлений, приводившую к уменьшению стадии ДК ($p<0,001$). При сопоставлении

клинических эффектов нитрофураны достоверно чаще ($p < 0,01$), чем пробиотики уменьшали стадию ДК у пациентов обеих возрастных групп.

Таким образом, в наших экспериментах при ДК у детей раннего возраста пробиотики («Бактисубтил» и «Энтерол») и нитрофураны («Фуразолидон» и «Эрсефурил») проявляли высокую антагонистическую активность в отношении УПМ и их неслучайных ассоциаций. Однако диапазон действия нитрофуранов на ассоциации УПМ у детей раннего возраста с ДК был шире ($p < 0,05$), чем у пробиотиков. Нитрофураны чаще, чем пробиотики у детей первого года жизни, нарушали ассоциацию *S.aureus* с видами *Proteus*, приводя к полной элиминации одного из ассоциантов. При коррекции нитрофуранами отмечали появление других УПМ, ранее не выявляемых в диагностически значимых разведениях, что затрудняло дальнейшую коррекцию ДК. При оценке постоянства микробиоценоза кишечника после коррекции и пробиотиками, и нитрофуранами мы отмечали переход различных УПМ из постоянных представителей в добавочные, из добавочных – в случайные, что также свидетельствует об эффективности препаратов.

Эффективность препаратов, содержащих микроорганизмы облигатной микрофлоры, при коррекции дисбактериозов кишечника у детей

Из общего количества детей с ДК, нами были выбраны 179 человек, у которых дисбиотические нарушения были связаны со снижением облигатной микрофлоры (табл.). Для коррекции ДК в этой группе детей применяли пробиотики, содержащие различные виды облигатных микроорганизмов: «Бифидумбактерин сухой», содержащий *Bifidobacterium bifidum* N1, N791; «Линекс» – *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus faecium*; «Санта-Русь» – *Bifidobacterium spp.*, *L.acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*; «Бификол сухой» – *B.bifidum* N1, *E.coli* M-17, а также синбиотик «Бифидобак», содержащий *B.bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *B.infantis* и *S.thermophilus* и фруктоолигосахариды (ФОС). Курс лечения составлял от 10 до 30 дней в зависимости от вида препарата.

Эффективность оценивали по:

- 1) увеличению количественного содержания и частоты встречаемости микроорганизмов облигатной микрофлоры в кишечнике, что характеризует уменьшение степени ДК;

2) уменьшению или исчезновению клинических проявлений ДК, что характеризует уменьшение стадии ДК.

Препараты хорошо переносились всеми наблюдаемыми нами пациентами, не отмечено отрицательных побочных эффектов.

Эффективность препаратов «Бифидумбактерин сухой» и «Бифидобак» при коррекции дисбактериозов кишечника у детей первого года жизни

Для коррекции ДК в этой возрастной группе нами были выбраны «Бифидумбактерин сухой» и «Бифидобак» как наиболее часто применяемые на практике. В результате проведённой коррекции препаратом «Бифидумбактерин сухой» отмечали достоверное увеличение количественного содержания бифидобактерий до 10 раз ($p < 0,05$), молочно-кислых стрептококков – в 10-100 раз ($p < 0,05$) до нормального уровня.

В результате проведённого лечения препаратом «Бифидобак» выявили достоверное увеличение количественного содержания бифидобактерий и молочно-кислых стрептококков до 100 раз ($p < 0,05$). Повышение содержания молочно-кислых стрептококков при применении бифидосодержащих препаратов можно объяснить взаимосвязью микробов в естественном биоценозе кишечника, так как бифидобактерии обеспечивают условия метаболической деятельности лактобактерий (Барановский, Кондрашина, 2000).

При сравнительной оценке эффективности двух препаратов выявили, что «Бифидобак» достоверно лучше до 100 раз ($p < 0,05$), чем «Бифидумбактерин сухой» увеличивал количественное содержание бифидобактерий. По-видимому, это связано с тем, что в отличие от «Бифидумбактерина сухого», представляющего собой культуру *B.bifidum*, в состав «Бифидобака» включены четыре вида бифидобактерий (*B.longum*, *B.adolescentis*, *B.infantis*, *B.bifidum*) и термофильный стрептококк. Кроме того, первые три вида бифидобактерий, входящие в его состав, являются доминирующими видами у здоровых детей, находящихся на грудном вскармливании (Постникова с соавт., 2004). Препараты «Бифидумбактерин сухой», «Бифидобак» не оказывали достоверного влияния на количественное содержание таких бактерий, как лактобациллы, энтерококки, лактозопозитивные *E.coli*.

При оценке частоты встречаемости отмечали, что только пробиотик «Бифидумбактерин сухой» достоверно увеличивал частоту встречаемости молочно-кислых стрептококков у детей первого года жизни в 2,6 раз ($p < 0,05$).

При сравнении частоты встречаемости ОМФ при коррекции препаратами «Бифидумбактерин сухой» и «Бифидобак» не отмечали статистически достоверной разницы.

При оценке перехода ДК в меньшую степень и стадию не выявили достоверную положительную динамику у детей первого года жизни, получавших и «Бифидумбактерин сухой» и «Бифидобак». При сравнении изменения степеней ДК и при сравнении изменения стадий ДК под действием препаратов достоверной разницы не зарегистрировано.

Эффективность препаратов «Бифидумбактерин сухой», «Бифидобак», «Линекс», «Бификол сухой» и «Санта-Русь» при коррекции дисбактериозов кишечника у детей в возрасте от 1 до 3 лет

В результате проведённой коррекции ДК отмечали достоверное увеличение количественного содержания бифидобактерий при применении «Бифидумбактерина сухого» до 10 раз ($p < 0,05$), «Линекса», препарата «Санта-Русь» – до 100 раз ($p < 0,05$), «Бифидобака» – в 10-100 раз ($p < 0,05$) до нормального уровня. Отмечали достоверное увеличение количественного содержания молочно-кислых стрептококков при применении «Бифидумбактерина сухого» в 10-100 раз ($p < 0,05$) до нормального уровня, «Бифидобака» и «Линекса» – до 100 раз ($p < 0,05$) до нормального уровня и препарата «Санта-Русь» – до 100 раз ($p < 0,05$). Восстановление в микробиоценозе двух основных видов ОМФ кишечника – бифидобактерий и молочно-кислых бактерий мы рассматриваем как важные показатели эффективности препаратов, так как у детей раннего возраста был выявлен наибольший дефицит бифидобактерий и молочно-кислых стрептококков.

Препараты «Бифидумбактерин сухой», «Бифидобак», «Линекс» и «Санта-Русь» не оказывали достоверного влияния на количественное содержание остальных бактерий ОМФ.

При сравнительной оценке эффективности бифидосодержащих препаратов было установлено, что исследуемый синбиотик «Бифидобак» достоверно лучше, чем препарат «Бифидумбактерин сухой» восстанавливал содержание бифидобактерий в микробиоценозе кишечника детей в возрасте от 1 до 3 лет. Преимущества «Бифидобака» можно объяснить тем, что он является синбиотиком, в состав которого помимо трёх видов бифидобактерий, доминирующих в микробиоценозе кишечника здоровых детей, входят ФОС

топинамбура. Известно, что ФОС являются основным источником энергии для бифидобактерий (Мурашова с соавт., 1999) и оказывают дозозависимый бифидогенный эффект, а так же повышают количество лактобактерий (Gibson, 1999; Коршунов с соавт., 2000; Валышев с соавт., 2001; Киселева, Боклер, 2003).

Проведённые исследования показали, что большинство исследуемых нами пробиотиков достоверно увеличивали частоту встречаемости в диагностически значимых разведениях бифидобактерий, молочно-кислых бактерий у детей в возрасте от 1 до 3 лет. Только препарат «Бификол сухой» не оказывал достоверного влияния на содержание и частоту встречаемости в диагностически значимых разведениях всех исследуемых облигатных микроорганизмов у детей.

При оценке постоянства микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста, получавших эти препараты, выявили, что после коррекции ДК увеличивается постоянство облигатных микроорганизмов, особенно бифидобактерий, свидетельствующее об эффективности препаратов.

При оценке перехода ДК в меньшую степень не наблюдали достоверной положительной динамики у детей в возрасте от 1 до 3 лет, получавших эти препараты. У пациентов, получавших «Бифидобак» и «Санта-Русь», наблюдали достоверное уменьшение стадии ДК. При сравнении изменения степеней ДК и при сравнении изменения стадий ДК под действием препаратов достоверной разницы не зарегистрировано.

Таким образом, коррекция микробиоценоза кишечника у детей с ДК большинством бифидосодержащих препаратов сопровождалось достоверным увеличением общего количественного содержания бифидобактерий и молочно-кислых стрептококков в кишечнике без изменения степени ДК. Синбиотик «Бифидобак» оказывал выраженный положительный эффект при коррекции ДК у детей раннего возраста. Пробиотик «Бификол» не оказывал достоверного положительного воздействия на облигатную микрофлору у детей.

Анализ полученных результатов по сравнительной оценке эффективности биологических препаратов и нитрофуранов позволяет обосновать их применение для коррекции ДК у детей раннего возраста с учётом их достоверного воздействия на различные микроорганизмы.

ВЫВОДЫ

1. Нарушения микробиоценоза кишечника у детей первого года жизни и в возрасте от 1 до 3 лет характеризуется преимущественно II степенью ДК. Однако, у детей первого года жизни установлены более выраженные нарушения микрофлоры кишечника, чем у детей в возрасте от 1 до 3 лет.
2. Нарушения в микробиоценозе кишечника у детей раннего возраста в большинстве случаев обусловлены одновременным снижением количества ОМФ и наличием УПМ и их ассоциаций. Наиболее часто из неслучайных ассоциаций УПМ в кишечнике детей обнаруживали ассоциацию гемолитической *E.coli* и *S.aureus*.
3. Пробиотики – самоэлиминирующие антагонисты («Бактисубтил» и «Энтерол»), эффективно вытесняющие УПМ из микробиоценоза кишечника детей с ДК, могут применяться в коррекции ДК у детей раннего возраста с учётом их достоверного воздействия на различные УПМ.
4. При сравнительной оценке эффективности коррекции ДК пробиотиками – самоэлиминирующимися антагонистами («Бактисубтил» и «Энтерол») и нитрофуранами («Фуразолидон» и «Эрсефурил») показано, что нитрофураны обладали более широким спектром антагонистической активности в отношении УПМ и их ассоциаций. Нитрофураны чаще, чем пробиотики, уменьшали стадию ДК у детей обеих возрастных групп. Однако нитрофураны способствовали появлению УПМ, ранее не выявлявшихся в диагностически значимых разведениях в составе микрофлоры кишечника у детей.
5. Большинство исследуемых препаратов, содержащих облигатную микрофлору, кроме пробиотика «Бификол», увеличивали количественное содержание бифидобактерий и молочно-кислых стрептококков у детей раннего возраста при коррекции ДК. Наиболее выраженный положительный эффект в отношении бифидобактерий оказывал синбиотик «Бифидобак».

Практические рекомендации

- Для коррекции ДК у детей первого года жизни, обусловленного *S.aureus*, наиболее эффективно применение пробиотика «Энтерол».
- Для коррекции ДК у детей первого года жизни, обусловленного бактериями рода *Klebsiella*, наиболее эффективно применение препарата «Фуразолидон».
- При коррекции ассоциативного ДК следует отдавать предпочтение нитрофуранам, а не пробиотикам – самоэлиминирующимся антагонистам.
- При коррекции ДК у детей раннего возраста, обусловленного дефицитом бифидобактерий, следует отдавать предпочтение синбиотику «Бифидобак».
- Применение препарата «Бификол сухой» для коррекции ОМФ при ДК у детей в возрасте от 1 до 3 лет является нецелесообразным.

Публикации по теме диссертации

1. Мартыканова Д.С. Микроэкологические нарушения при дисбактериозе кишечника у детей / Д.С. Мартыканова, О.К. Поздеев, В.И. Вершинина, Е.С. Герасимова, Н.С. Леонтьева // Казан. мед. журн. – 2003. – Т. 84. – № 3. – С. 209-210.
2. Мартыканова Д.С. Корригирующее влияние «Бифидумбактерина» и «Бификол» на состав микробных сообществ у детей дошкольного возраста / Д.С. Мартыканова, Н.С. Леонтьева // Материалы VII науч.-практ. конф. молодых учёных. Казан. гос. мед. ун-та. – Казань, 2002. – С. 89-90.
3. Мартыканова Д.С. Корригирующее влияние «Бифидумбактерина» и «Бификол» на состав микробных сообществ кишечника у детей разных возрастных групп / Д.С. Мартыканова, О.К. Поздеев, В.И. Вершинина, Е.С. Герасимова, Н.С. Леонтьева // Микроэкология матери и ребёнка, принципы диагностики и лечения: материалы юбилейной науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию каф. дет. инфекц. болезней Казан. гос. мед. ун-та – Казань, 2002. – С. 42-43.
4. Мартыканова Д.С. Корригирующее влияние «Бифидумбактерина» на состав микробных сообществ кишечника у детей разных возрастных групп / Д.С. Мартыканова, О.К. Поздеев, В.И. Вершинина, Е.С. Герасимова, Н.С.

- Леонтьева // Окружающая среда и здоровье населения: материалы X науч.-практ. конф. Поволж. региона (Казань, 16-17 апр., 2002 г.) – Казань, 2002. – 1 часть. – С. 72-75.
5. Мартыканова Д.С. Эффективность «Бифидумбактерина» и «Хилака форте» в терапии дисбактериозов кишечника у детей / Д.С. Мартыканова, О.К. Поздеев, В.И. Вершинина, Е.С. Герасимова, Н.С. Леонтьева, Ю.А. Тюрин // Окружающая среда и здоровье населения: материалы XII науч.-практ. конф. Поволж. региона (Казань, 5 апр., 2004 г.) – Казань, 2004. – С. 29-31.
 6. Мартыканова Д.С. Эффективность «Бифидобака» и «Бифидумбактерина» в терапии дисбактериозов кишечника у детей / Д.С. Мартыканова, О.К. Поздеев, В.И. Вершинина, Е.С. Герасимова, Н.С. Леонтьева, Ю.А. Тюрин // Постгеномная эра в биологии и проблемы биотехнологии: материалы науч. конф. (Казань, 17-18 июня 2004 г.) – Казань, 2004. – С.54-55.
 7. Мартыканова Д.С. Эффективность препаратов из бифидобактерий в терапии дисбактериозов кишечника у детей / Д.С. Мартыканова, О.К. Поздеев, В.И. Вершинина, Е.С. Герасимова, Н.С. Леонтьева, Ю.А. Тюрин // Постгеномная эра в биологии и проблемы биотехнологии: материалы науч.-практ. конф. (Казань, 17-18 июня 2004 г.) Тр. молодых учён. / Под ред. Р.Г. Василовой. – М.: «Русская панорама», 2004. – С. 109-113.
 8. Мартыканова Д.С. Производные нитрофурана в коррекции кишечной микрофлоры детей с дисбактериозами / Д.С. Мартыканова, О.К. Поздеев, В.И. Вершинина, Е.С. Герасимова, Н.С. Леонтьева, Е.Е. Хасанова, Ю.А. Тюрин // Казан. мед. журн. – 2005. – Т. 86 – № 6 – С. 501-503.
 9. Мартыканова Д.С. Эффективность «Линекса» в сравнении с «Бифидобаком» и «Бифидумбактерином» в терапии дисбактериозов кишечника у детей / Д.С. Мартыканова, О.К. Поздеев, В.И. Вершинина, Е.С. Герасимова, Н.С. Леонтьева, Е.Е. Хасанова // Окружающая среда и здоровье населения: материалы XIII науч.-практ. конф. Поволж. региона (Казань, 5 апр., 2005 г.) – Казань, 2005. – С. 50-55.
 10. Мартыканова Д.С. Эффективность препаратов «Бактисубтил» и «Энтерол» в терапии дисбактериозов кишечника у детей / Д.С. Мартыканова, О.К. Поздеев, В.И. Вершинина, Е.С. Герасимова, Н.С. Леонтьева, Ю.А. Тюрин // Окружающая среда и здоровье населения: материалы XIII науч.-практ. конф. Поволж. региона (Казань, 5 апр., 2005 г.) – Казань, 2005. – С. 55-59.

11. Мартыканова Д.С. Эффективность препаратов «Санта-Русь» и «Бификол» в терапии дисбактериозов кишечника у детей / Д.С. Мартыканова, Е.Е. Хасанова // Тез. докл. науч.-практ. конф. молодых учёных. – Казань: ООО изд. дом «Меддок», 2005. – С. 75-76.
12. Мартыканова Д.С. Производные нитрофурана и пробиотики в коррекции микроэкологических нарушений у детей первого года жизни / Д.С. Мартыканова, О.К. Поздеев, В.И. Вершинина, Е.С. Герасимова, Н.С. Леонтьева, Ю.А. Тюрин // Учёные записки Казанского государственного университета. – 2005. – Т. 147. – кн. 2. – С. 115-124. – (Серия «Естественные науки»).